

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. November 2004 (18.11.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/099210 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 487/04**,
A61K 31/519, A61P 25/00 // (C07D 487/04, 239:00,
231:00)

10, CH-8251 Dronten (CH). **VAN KAMPEN, Marja**
[DE/DE]; Gravenbruchring 79, 63263 Neu-Isenburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/004412

(74) **Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;**
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. April 2004 (27.04.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10320785.6 9. Mai 2003 (09.05.2003) DE

(81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(71) **Anmelder** (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) **Erfinder/Anmelder** (nur für US): **HENDRIX, Mar-
tin** [DE/DE]; Im Geroden 5, 51519 Odenthal (DE).
BÄRFACKER, Lars [DE/DE]; Bachstr. 98, 46149
Oberhausen (DE). **ERB, Christina** [DE/DE]; Uhland-
str. 4, 65830 Kriftel (DE). **HAFNER, Frank-Thorsten**
[DE/DE]; Nützenberger Str. 206, 42115 Wuppertal (DE).
HECKROTH, Heike [DE/DE]; August-Jung-Weg 34,
42113 Wuppertal (DE). **SCHAUB, Dagmar** [DE/DE];
Mittelstr. 36, 42697 Solingen (DE). **TERSTEEGEN,
Adrian** [DE/DE]; Florastr. 32, 42553 Velbert (DE).
VAN DER STAAY, Franz-Josef [DE/CH]; Saturnus Weg

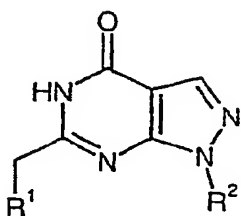
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** 6-ARYLMETHYL-SUBSTITUTED PYRAZOLOPYRIMIDINES

(54) **Bezeichnung:** 6-ARYLMETHYL-SUBSTITUIERTE PYRAZOLOPYRIMIDINE



(I),

(57) **Abstract:** The invention relates to novel 6-arylmethyl-substituted pyrazolopyrimidines of formula (I) wherein R¹ represents phenyl, pyridyl or thiophenyl, and R² represents phenyl or heteroaryl. The invention also relates to the salts and solvates thereof, and/or solvates of the salts thereof, to methods for producing said pyrazolopyrimidines, and to the use of the same for producing pharmaceuticals for improving perception, power of concentration, learning capacity and/or memory retention.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft neue 6-Arylmethyl-substituierte Pyrazolopyrimidine der Formel (I) in welcher R¹ Phenyl, Pyridyl oder Thiophenyl, R² Phenyl oder Heteroaryl, bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung, und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verbesserung von Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung.

WO 2004/099210 A1

6-Arylmethyl-substituierte Pyrazolopyrimidine

Die Erfindung betrifft neue 6-Arylmethyl-substituierte Pyrazolopyrimidine, Verfahren zu ihrer Herstellung, und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verbesserung von Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung.

Inhibition von Phosphodiesterasen moduliert die Spiegel der zyklischen Nukleotide 5'-3' zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) bzw. 5'-3' zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP). Diese zyklischen Nukleotide (cAMP und cGMP) sind wichtige second messenger und spielen daher eine zentrale Rolle in den zellulären Signaltransduktionskaskaden. Beide aktivieren unter anderem, aber nicht ausschließlich, jeweils wieder Proteinkinasen. Die von cAMP aktivierte Proteinkinase wird Proteinkinase A (PKA) genannt, die von cGMP aktivierte Proteinkinase wird Proteinkinase G (PKG) genannt. Aktivierte PKA bzw. PKG können wiederum eine Reihe zellulärer Effektorproteine phosphorylieren (z.B. Ionenkanäle, G-Protein gekoppelte Rezeptoren, Strukturproteine). Auf diese Weise können die second messengers cAMP und cGMP die unterschiedlichsten physiologischen Vorgänge in den verschiedensten Organen kontrollieren. Die zyklischen Nukleotide können aber auch direkt auf Effektormoleküle wirken. So ist z.B. bekannt, dass cGMP direkt auf Ionenkanäle wirken kann und hiermit die zelluläre Ionenkonzentration beeinflussen kann (Übersicht in: Wei et al., *Prog. Neurobiol.*, **1998**, 56: 37 – 64). Ein Kontrollmechanismus, um die Aktivität von cAMP und cGMP und damit diese physiologischen Vorgänge wiederum zu steuern, sind die Phosphodiesterasen (PDE). PDEs hydrolysieren die zyklischen Monophosphate zu den inaktiven Monophosphaten AMP und GMP. Es sind mittlerweile mindestens 21 PDE Gene beschrieben (*Exp. Opin. Investig. Drugs* **2000**, 9, 1354-3784). Diese 21 PDE Gene lassen sich aufgrund ihrer Sequenzhomologie in 11 PDE Familien einteilen (Nomenklatur Vorschlag siehe <http://depts.washington.edu/pde/Nomenclature.html>). Einzelne PDE Gene innerhalb einer Familie werden durch Buchstaben unterschieden (z.B. PDE1A und PDE1B). Falls noch unterschiedliche Splice Varianten innerhalb eines Genes vorkommen, wird dies dann durch eine zusätzliche Nummerierung nach dem Buchstaben angegeben (z.B. PDE1A1).

Die Humane PDE9A wurde 1998 kloniert und sequenziert. Die Aminosäurenidentität zu anderen PDEs liegt bei maximal 34 % (PDE8A) und minimal 28 % (PDE5A). Mit einer Michaelis-Menten-Konstante (Km-Wert) von 170 nM ist PDE9A hochaffin für cGMP. Darüber hinaus ist PDE9A selektiv für cGMP (Km-Wert für cAMP = 230 μ M). PDE9A weist keine cGMP Bindungsdomäne auf, die auf eine allosterische Enzymregulation durch cGMP schließen ließe. In einer Western Blot Analyse wurde gezeigt, dass die PDE9A im Mensch unter anderem in Hoden, Gehirn, Dünndarm, Skelettmuskulatur, Herz, Lunge, Thymus und Milz exprimiert wird. Die höchste Expression wurde in Gehirn, Dünndarm, Herz und Milz gefunden (Fisher et al., *J. Biol. Chem.*, **1998**, 273 (25):

15559 – 15564). Das Gen für die humane PDE9A liegt auf Chromosom 21q22.3 und enthält 21 Exons. Bislang wurden 4 alternative Spleißvarianten der PDE9A identifiziert (Guipponi et al., *Hum. Genet.*, **1998**, 103: 386 – 392). Klassische PDE Inhibitoren hemmen die humane PDE9A nicht. So zeigen IBMX, Dipyridamole, SKF94120, Rolipram und Vinpocetin in Konzentrationen
5 bis 100 μM keine Inhibition am isolierten Enzym. Für Zaprinast wurde ein IC_{50} -Wert von 35 μM nachgewiesen (Fisher et al., *J. Biol. Chem.*, **1998**, 273 (25): 15559 – 15564).

Die Maus PDE9A wurde 1998 von Soderling et al. (*J. Biol. Chem.*, **1998**, 273 (19): 15553 – 15558) kloniert und sequenziert. Diese ist wie die humane Form hochaffin für cGMP mit einem K_m von 70 nM. In der Maus wurde eine besonders hohe Expression in der Niere, Gehirn, Lunge
10 und Herz gefunden. Auch die Maus PDE9A wird von IBMX in Konzentrationen unter 200 μM nicht gehemmt; der IC_{50} -Wert für Zaprinast liegt bei 29 μM (Soderling et al., *J. Biol. Chem.*, **1998**, 273 (19): 15553 – 15558). Im Rattengehirn wurde gezeigt, dass PDE9A in einigen Hirnregionen stark exprimiert wird. Dazu zählen der Bulbus olfactorius, Hippocampus, Cortex, Basalganglien und basales Vorderhirn (Andreeva et al., *J. Neurosci.*, **2001**, 21 (22): 9068 – 9076). Insbesondere
15 Hippocampus, Cortex und basales Vorderhirn spielen eine wichtige Rolle an Lern- und Gedächtnisvorgängen.

Wie oben bereits erwähnt, zeichnet sich PDE9A durch eine besonders hohe Affinität für cGMP aus. Deshalb ist PDE9A im Gegensatz zu PDE2A ($K_m = 10 \mu\text{M}$; Martins et al., *J. Biol. Chem.*, **1982**, 257: 1973 - 1979), PDE5A ($K_m = 4 \mu\text{M}$; Francis et al., *J. Biol. Chem.*, **1980**, 255: 620 -
20 626), PDE6A ($K_m = 17 \mu\text{M}$; Gillespie and Beavo, *J. Biol. Chem.*, **1988**, 263 (17): 8133 - 8141) und PDE11A ($K_m = 0,52 \mu\text{M}$; Fawcett et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2000**, 97 (7): 3702 – 3707) schon bei niedrigen physiologischen Konzentrationen aktiv. Im Gegensatz zu PDE2A (Murashima et al., *Biochemistry*, **1990**, 29: 5285 – 5292) wird die katalytische Aktivität von PDE9A nicht durch
25 allosterisch gesteigert wird) aufweist (Beavo et al., *Current Opinion in Cell Biology*, **2000**, 12: 174 – 179). PDE9A Inhibitoren können deshalb zu einer Erhöhung der basalen cGMP Konzentration führen.

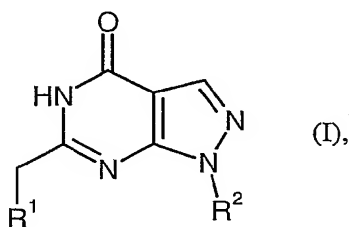
Die WO 98/40384 offenbart Pyrazolopyrimidine, die sich als PDE1-, 2- und 5-Inhibitoren auszeichnen und für die Behandlung von kardiovaskularen, cerebrovascularen Erkrankungen sowie
30 Erkrankungen des Urogenitalbereiches eingesetzt werden können.

In CH 396 924, CH 396 925, CH 396 926, CH 396 927, DE 1 147 234, DE 1 149 013, GB 937,726 werden Pyrazolopyrimidine mit coronarerweiternder Wirkung beschrieben, die zur Behandlung von Durchblutungsstörungen des Herzmuskels eingesetzt werden können.

Im US 3,732,225 werden Pyrazolopyrimidine beschrieben, die eine entzündungshemmende und Blutzucker-senkende Wirkung haben.

In DE 2 408 906 werden Styrolpyrazolopyrimidine beschrieben, die als antimikrobielle und entzündungshemmende Mittel für die Behandlung von beispielsweise Ödem eingesetzt werden können.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



in welcher

- 10 R^1 Phenyl, Pyridyl oder Thiophenyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Nitro, Hydroxy, C₁-C₆-Alkylamino, Halogen, C₆-C₁₀-Arylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₆-C₁₀-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₁-C₆-Alkylthio substituiert sind,
- 15 wobei C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, C₆-C₁₀-Arylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₆-C₁₀-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonyl und C₁-C₆-Alkylthio gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel -NR³R⁴,
- 20

wobei

R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl,

oder

R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 5- bis 8-gliedriges Heterocyclyl bedeuten,

25

substituiert sind,

R² Phenyl oder Heteroaryl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Heteroaryl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Nitro, Hydroxy, C₁-C₆-Alkylamino, Halogen, C₆-C₁₀-Arylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₆-C₁₀-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₁-C₆-Alkylthio substituiert sind,

wobei C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, C₆-C₁₀-Arylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₆-C₁₀-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonyl und C₁-C₆-Alkylthio gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel -NR³R⁴,

wobei R³ und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

substituiert sind,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze

- (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dehydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

- 10 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung: — — — — —

C₁-C₆-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

- 15 C₁-C₆-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor, Brom, besonders bevorzugt Fluor und Chlor.

- 20 C₁-C₆-Alkylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Mono- oder Dialkylaminorest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Di-n-propylamino, Diisopropylamino, Di-t-butylamino, Di-n-pentylamino, Di-n-hexylamino, Ethylmethylamino, Isopropylmethylamino, n-Butylethylamino und n-Hexyl-i-pentylamino.

- 25 C₁-C₆-Alkylcarbonylamino steht für einen über eine Amino-Gruppe verknüpften Alkylcarbonylrest, wobei der Alkylrest geradkettig oder verzweigt sein kann und 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylcarbonylamino, Ethylcarbonylamino, n-Propylcarbonylamino, Isopropylcarbonylamino, tert.-Butylcarbonylamino, n-Pentylcarbonylamino und n-Hexylcarbonylamino.

C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl steht für einen über eine Carbonyl-Gruppe verknüpften Mono- oder Dialkylaminorest, wobei die Alkylreste gleich oder verschieden sein können, geradkettig oder verzweigt sind und jeweils 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, tert. Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, n-Hexylaminocarbonyl, Dimethylaminocarbonyl, Diethylaminocarbonyl, Di-n-propylaminocarbonyl, Diisopropylaminocarbonyl, Di-t-butylaminocarbonyl, Di-n-pentylaminocarbonyl, Di-n-hexylaminocarbonyl, Ethylmethylaminocarbonyl, Isopropylmethylaminocarbonyl, n-Butylethylaminocarbonyl und n-Hexyl-i-pentylaminocarbonyl. Weiterhin können im Falle eines Dialkylaminorestes die beiden Alkylreste zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 8-gliedriges Heterocyclen bilden.

C₆-C₁₀-Arylaminocarbonyl steht für einen über eine Carbonyl-Gruppe verknüpften Arylaminorest. Bevorzugte Beispiele umfassen Phenylaminocarbonyl und Naphthylaminocarbonyl.

C₆-C₁₀-Arylcarbonylamino steht für einen über eine Amino-Gruppe verknüpften Arylcarbonylrest. Bevorzugte Beispiele umfassen Phenylcarbonylamino und Naphthylcarbonylamino.

C₁-C₆-Alkylsulfonylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonylaminorest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylsulfonylamino, Ethylsulfonylamino, n-Propylsulfonylamino, Isopropylsulfonylamino, tert. Butylsulfonylamino, n-Pentylsulfonylamino und n-Hexylsulfonylamino.

C₁-C₆-Alkylsulfonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, tert. Butylsulfonyl, n-Pentylsulfonyl und n-Hexylsulfonyl.

C₁-C₆-Alkylthio steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthiorest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert. Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebunden sein. Bevorzugte Beispiele umfassen Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl und Isochinolinyl.

Heteroarylaminocarbonyl steht für einen über eine Carbonyl-Gruppe verknüpften Heteroaryl-amino-Rest. Bevorzugte Beispiele umfassen Thienylaminocarbonyl, Furylaminocarbonyl, Pyrrolylaminocarbonyl, Thiazolylaminocarbonyl, Oxazolylaminocarbonyl, Imidazolylaminocarbonyl, Tetrazolylaminocarbonyl, Pyridylaminocarbonyl, Pyrimidinylaminocarbonyl, Pyridazinylaminocarbonyl, Indolylaminocarbonyl, Indazolylaminocarbonyl, Benzofuranylaminocarbonyl, Benzothiophenylaminocarbonyl, Chinolinylaminocarbonyl und Isochinolinylaminocarbonyl.

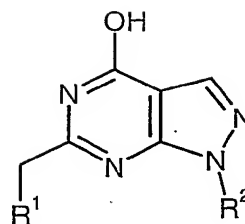
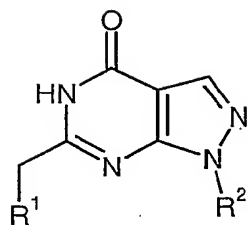
Heteroarylcarbonylamino steht für einen über eine Amino-Gruppe verknüpften Heteroaryl-carbonyl-Rest. Bevorzugte Beispiele umfassen Thienylcarbonylamino, Furylcarbonylamino, Pyrrolylcarbonylamino, Thiazolylcarbonylamino, Oxazolylcarbonylamino, Imidazolylcarbonylamino, Tetrazolylcarbonylamino, Pyridylcarbonylamino, Pyrimidinylcarbonylamino, Pyridazinylcarbonylamino, Indolylcarbonylamino, Indazolylcarbonylamino, Benzofuranylcarbonylamino, Benzothiophenylcarbonylamino, Chinolinylcarbonylamino und Isochinolinylcarbonylamino.

5- bis 8-gliedriges Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 2 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. Mono- oder bicyclisches Heterocyclyl ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist monocyclisches Heterocyclyl. Als Heteroatome sind N und O bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Besonders bevorzugt sind 5- bis 7-gliedrige Heterocyclylreste. Bevorzugte Beispiele umfassen Oxetan-3-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydrothienyl, Pyranlyl, Piperidinyl, Thiopyranlyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl.

6-gliedriges Heteroaryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 Ringatomen und bis zu 2 Stickstoffatomen. Der Heteroarylrest ist über ein Kohlenstoffatom gebunden. Bevorzugte Beispiele umfassen Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Pyrazinyl.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, ist, soweit nicht anders spezifiziert, eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Tautomere vorliegen, wie im Folgenden beispielhaft gezeigt wird:



Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

in welcher

5 R^1 Phenyl, Pyridyl oder Thiophenyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkylamino, Fluor, Chlor, Brom, C_6 - C_{10} -Arylcarbonylamino, C_1 - C_4 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxy-
10 carbonyl, C_6 - C_{10} -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C_1 - C_4 -Alkylsulfonylamino, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl, C_1 - C_4 -Alkylthio substituiert sind,

wobei C_1 - C_4 -Alkyl und C_1 - C_4 -Alkoxy gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel $-NR^3R^4$,

wobei

15 R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl, oder
 R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bedeuten,

substituiert sind,

20 R^2 Phenyl, Pyrimidyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Pyrimidyl und Pyridyl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkylamino, Fluor, Chlor, Brom, C_6 - C_{10} -Arylcarbonylamino, C_1 - C_4 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxy-
25 carbonyl, C_6 - C_{10} -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C_1 - C_4 -Alkylsulfonylamino, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl, C_1 - C_4 -Alkylthio substituiert sind,

wobei C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel -NR³R⁴,

wobei R³ und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

5 substituiert sind,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

in welcher R¹ die oben angegebenen Bedeutungen aufweist und

10 R² Phenyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit 1 bis 2 Resten und Pyridyl gegebenenfalls mit 1 bis 2 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, 2-Propyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor und Chlor substituiert sind,

bedeutet, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

in welcher

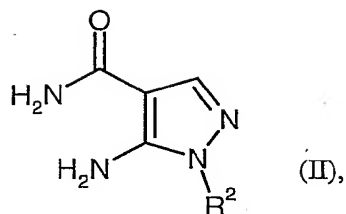
15 R¹ Phenyl, Pyridyl oder Thiophenyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 2 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄-Alkyl, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Phenylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl oder Phenylaminocarbonyl substituiert sind,

20 R² Phenyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit 1 bis 2 Resten und Pyridyl gegebenenfalls mit 1 bis 2 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, 2-Propyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor und Chlor substituiert sind,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

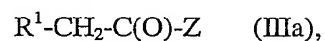
[A] Verbindungen der Formel



in welcher

R^2 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

5 durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel



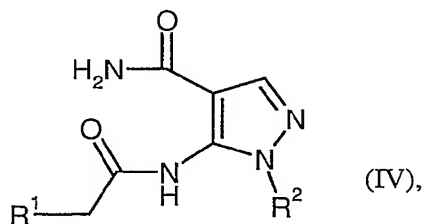
in welcher

R^1 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

und

10 Z für Chlor oder Brom steht,

in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base zunächst in Verbindungen der Formel



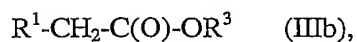
in welcher

15 R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, dann in einem inerten Lösemittel in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der Formel (I) cyclisiert,

oder

[B] Verbindungen der Formel (II) unter direkter Cyclisierung zu (I) mit einer Verbindung der Formel



in welcher

5 R^1 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

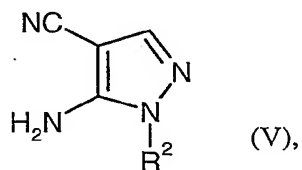
und

R^3 für Methyl oder Ethyl steht,

in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base umsetzt,

oder

10 [C] Verbindungen der Formel

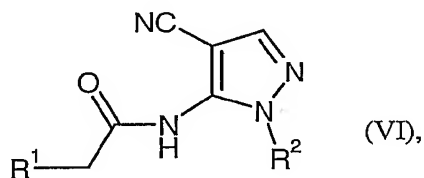


in welcher

R^2 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

zunächst durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (IIIa) in einem inerten

15 Lösemittel und in Anwesenheit einer Base in Verbindungen der Formel



in welcher

R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt,

und diese in einem zweiten Schritt in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base und eines Oxidationsmittels zu (I) cyclisiert,

und die resultierenden Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

Für den ersten Schritt des Verfahrens [A] und des Verfahrens [C] eignen sich inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie beispielsweise Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Glykoldimethylether, oder Toluol oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Toluol oder Pyridin.

Als Basen eignen sich im Allgemeinen Alkalihydride, wie beispielsweise Natriumhydrid, oder cyclische Amine, wie beispielsweise Piperidin, Pyridin, Dimethylaminopyridin (DMAP), oder C₁-C₄-Alkylamine, wie beispielsweise Triethylamin. Bevorzugt sind Natriumhydrid, Pyridin und/oder Dimethylaminopyridin.

Die Base wird im Allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 4 mol, bevorzugt von 1,2 mol bis 3 mol, jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der Formel (II) bzw. (V), eingesetzt.

In einer Variante wird die Umsetzung in Pyridin, dem eine katalytische Menge DMAP zugesetzt wird, durchgeführt. Gegebenenfalls kann noch Toluol zugefügt werden.

Die Reaktionstemperatur kann im Allgemeinen in einem größeren Bereich variiert werden. Im Allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis +200°C, bevorzugt von 0°C bis +100°C.

Als Lösemittel für die Cyclisierung im zweiten Schritt der Verfahren [A] und [C] eignen sich die üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Besonders bevorzugt werden Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder tert.-Butanol verwendet. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

Als Basen für die Cyclisierung im zweiten Schritt der Verfahren [A] und [C] eignen sich die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkali-

alkoholate wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butanolat. Besonders bevorzugt sind Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid und Kalium-tert.-butanolat.

Bei der Durchführung der Cyclisierung wird die Base im Allgemeinen in einer Menge von 2 mol bis 6 mol, bevorzugt von 3 mol bis 5 mol, jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der Formel (IV) bzw. (VI), eingesetzt.

Als Oxidationsmittel für die Cyclisierung im zweiten Schritt des Verfahrens [C] eignen sich beispielsweise Wasserstoffperoxid oder Natriumborat. Bevorzugt ist Wasserstoffperoxid.

Die Cyclisierung in den Verfahren [A], [B] und [C] wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +160°C, bevorzugt bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösemittels durchgeführt.

Die Cyclisierung wird im Allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0.5 bis 5 bar).

Als Lösemittel für das Verfahren [B] eignen sich die oben für den zweiten Schritt der Verfahren [A] und [C] aufgeführten Alkohole, wobei Ethanol bevorzugt ist.

Als Basen für das Verfahren [B] eignen sich Alkalihydride, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydrid, oder Alkalialkoholate, wie beispielsweise Natriummethanolat, -ethanolat, -isopropylat oder Kalium-tert.-butylat. Bevorzugt ist Natriumhydrid.

Die Base wird in einer Menge von 2 mol bis 8 mol, bevorzugt von 3 mol bis 6 mol, jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der Formel (II), eingesetzt.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können beispielsweise hergestellt werden, indem man zunächst Ethoxymethylenmalonsäuredinitril mit Hydrazin-Derivaten der Formel



in welcher

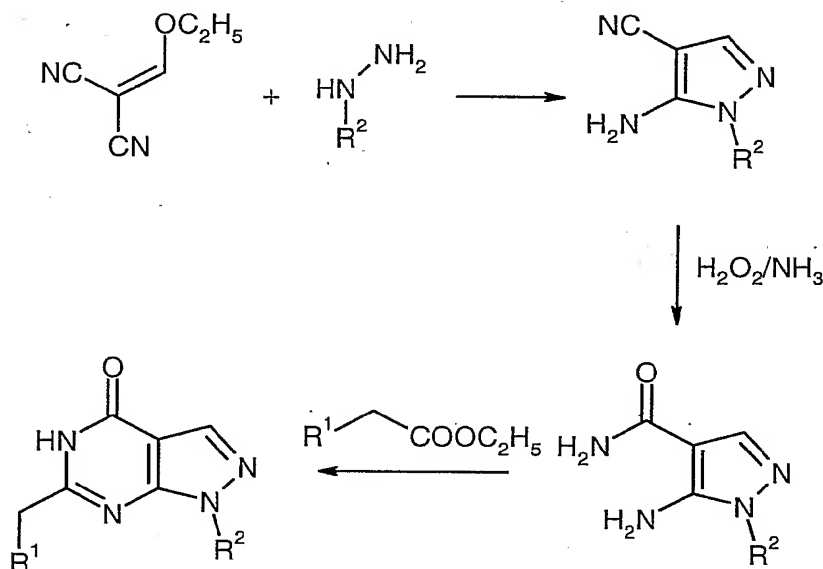
R^2 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

in einem inerten Lösemittel zu den Pyrazolnitrilen der Formel (V) kondensiert und diese dann mit einem der oben aufgeführten Oxidationsmittel, vorzugsweise Wasserstoffperoxid, in Anwesenheit von Ammoniak umgesetzt [vgl. z.B. A. Miyashita et al., Heterocycles 1990, 31, 1309ff].

Die Verbindungen der Formeln (IIIa), (IIIb) und (VII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch das folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

5 Schema



Weitere Verfahren zur Herstellung von Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-onen sind bekannt und können ebenfalls zur Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen eingesetzt werden (siehe zum Beispiel: P. Schmidt et al., *Helvetica Chimica Acta* **1962**, 189, 1620ff.).

- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum. Sie zeichnen sich insbesondere durch eine Inhibition von PDE9A aus.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung oder Gedächtnisleistung geeignet sind.

- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Verbesserung von Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung eingesetzt werden.

- Besonders eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung, oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, wie sie
 20 insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment“,

- Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatische Demenz, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen in Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimer'sche Krankheit, 5 Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinson'sche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose.
- 10 Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann mit folgenden biologischen Assays gezeigt werden:

PDE-Inhibition

- Rekombinante PDE1C (GenBank/EMBL Accession Number: NM_005020, Loughney et al. *J. Biol. Chem.* **1996** 271, 796-806), PDE2A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002599, 15 Rosman et al. *Gene* **1997** 191, 89-95), PDE3B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_000922, Miki et al. *Genomics* **1996**, 36, 476-485), PDE4B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002600, Obernolte et al. *Gene*. **1993**, 129, 239-247), PDE5A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_001083, Loughney et al. *Gene* **1998**, 216, 139-147), PDE7B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_018945, Hetman et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, 97, 472-476), 20 PDE8A (GenBank/EMBL Accession Number: AF_056490, Fisher et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1998** 246, 570-577), PDE9A (Fisher et al., *J. Biol. Chem.* 1998, 273 (25): 15559 – 15564), E10A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_06661, Fujishige et al. *J Biol Chem.* **1999**, 274, 18438-45.), PDE11A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_016953, Fawcett et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2000**, 97, 3702-3707) wurden mit Hilfe des pFASTBAC Baculovirus 25 Expressionssystem (GibcoBRL) in Sf9 Zellen exprimiert.

- Die Testsubstanzen werden zur Bestimmung ihrer *in vitro* Wirkung an PDE 9A in 100% DMSO aufgelöst und seriell verdünnt. Typischerweise werden Verdünnungsreihen von 200 μ M bis 1.6 μ M hergestellt (resultierende Endkonzentrationen im Test: 4 μ M bis 0.032 μ M). Jeweils 2 μ L der verdünnten Substanzlösungen werden in die Vertiefungen von Mikrotiterplatten (Isoplate; 30 Wallac Inc., Atlanta, GA) vorgelegt. Anschließend werden 50 μ L einer Verdünnung des oben beschriebenen PDE9A Präparates hinzugefügt. Die Verdünnung des PDE9A Präparates wird so gewählt, dass während der späteren Inkubation weniger als 70% des Substrates umgesetzt wird (typische Verdünnung: 1: 10000; Verdünnungspuffer: 50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EDTA, 0.2% BSA). Das Substrat, [8-³H] guanosine 3', 5'-cyclic phosphate (1 μ Ci/ μ L;

Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) wird 1:2000 mit Assaypuffer (50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EDTA) auf eine Konzentration von 0.0005 μ Ci/ μ L verdünnt. Durch Zugabe von 50 μ L (0.025 μ Ci) des verdünnten Substrates wird die Enzymreaktion schließlich gestartet. Die Testansätze werden für 60 min bei Raumtemperatur inkubiert und die

5 Reaktion durch Zugabe von 25 μ L eines in Assaypuffer gelösten PDE9A-Inhibitors (z.B. der Inhibitor aus Herstellbeispiel 1, 10 μ M Endkonzentration) gestoppt. Direkt im Anschluss werden 25 μ L einer Suspension mit 18 mg/mL Yttrium Scintillation Proximity Beads (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ.) hinzugefügt. Die Mikrotiterplatten werden mit einer Folie versiegelt und für 60 min bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend werden die Platten

10 für 30 s pro Vertiefung in einem Microbeta Szintillationzähler (Wallac Inc., Atlanta, GA) vermessen. IC₅₀-Werte werden anhand der graphischen Auftragung der Substanzkonzentration gegen die prozentuale Inhibition bestimmt.

Repräsentative Beispiele für die inhibierende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen an PDE9A werden anhand der IC₅₀-Werte in Tabelle 1 aufgeführt:

15 **Tabelle 1**

Beispiel	IC ₅₀ -Wert [nM]
2	50
4	64
9	< 30
21	< 30

Die *in vitro* Wirkung von Testsubstanzen an rekombinanter PDE3B, PDE4B, PDE7B, PDE8A, PDE10A und PDE11A wird nach dem oben für PDE 9A beschriebenen Testprotokoll mit folgenden Anpassungen bestimmt: Als Substrat wird [5',8-³H] adenosine 3', 5'-cyclic phosphate

20 (1 μ Ci/ μ L; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) verwendet. Die Zugabe einer Inhibitorlösung zum Stoppen der Reaktion ist nicht notwendig. Stattdessen wird in Anschluss an die Inkubation von Substrat und PDE direkt mit der Zugabe der Yttrium Scintillation Proximity Beads wie oben beschrieben fortgefahren und dadurch die Reaktion gestoppt. Für die Bestimmung einer entsprechenden Wirkung an rekombinanter PDE1C, PDE2A und PDE5A wird das Protokoll

25 zusätzlich wie folgt angepasst: Bei PDE1C werden zusätzlich Calmodulin 10⁻⁷ M und CaCl₂ 3mM zum Reaktionsansatz gegeben. PDE2A wird im Test durch Zugabe von cGMP 1 μ M stimuliert und mit einer BSA Konzentration von 0,01 % getestet. Für PDE1C und PDE2A wird als Substrat [5',8-³H] adenosine 3', 5'-cyclic phosphate (1 μ Ci/ μ L; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway,

NJ), für PDE5A [$8\text{-}^3\text{H}$] guanosine 3', 5'-cyclic phosphate ($1\text{ }\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) eingesetzt.

Langzeitpotenzierung

Langzeitpotenzierung wird als ein zelluläres Korrelat für Lern- und Gedächtnisvorgänge angesehen. Zur Bestimmung, ob PDE9 Inhibition einen Einfluss auf Langzeitpotenzierung hat, kann folgende Methode angewandt werden:

Rattenhippokampi werden in einen Winkel von etwa 70 Grad im Verhältnis zur Schnittklinge plaziert (Chopper). In Abständen von $400\text{ }\mu\text{m}$ wird der Hippokampus zerschnitten. Die Schnitte werden mit Hilfe eines sehr weichen, stark benetzten Pinsels (Marderhaar) von der Klinge genommen und in ein Glasgefäß mit carbogenisierter gekühlter Nährlösung (124 mM NaCl , $4,9\text{ mM KCl}$, $1,3\text{ mM MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $2,5\text{ mM CaCl}_2$ Wasser- frei, $1,2\text{ mM KH}_2\text{PO}_4$, $25,6\text{ mM NaHCO}_3$, 10 mM Glucose , pH 7.4) überführt. Während der Messung befinden sich die Schnitte in einer temperierten Kammer unter einem Flüssigkeitsspiegel von 1-3 mm Höhe. Die Durchflussrate beträgt $2,5\text{ ml/min}$. Die Vorbegasung erfolgt unter geringen Überdruck (etwa 1 atm) sowie über eine Mikrokanüle in der Vorkammer. Die Schnittkammer ist mit der Vorkammer so verbunden, dass eine Minizirkulation aufrechterhalten werden kann. Als Antrieb der Minizirkulation wird das durch die Mikrokanüle ausströmende Carbogen eingesetzt. Die frisch präparierten Hippokampus-schnitte werden mindestens 1 Stunde bei 33°C in der Schnittkammer adaptiert.

Die Reizstärke wird so gewählt, dass die fokalen exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (fEPSP) 30 % des maximalen exzitatorischen postsynaptischen Potentials (EPSP) betragen. Mit Hilfe einer monophasischen Stimulationselektrode, die aus lackiertem Edelstahl besteht und eines stromkonstanten, biphasischen Reizgenerators (AM-Systems 2100), werden lokal die Schaffer-Kollateralen erregt (Spannung: 1-5 V, Impulsbreite einer Polarität 0,1 ms, Gesamtimpuls 0,2 ms). Mit Hilfe von Glaselektroden (Borosilikatglas mit Filament, 1-5 MOhm, Durchmesser: 1,5 mm, Spitzendurchmesser: $3\text{-}20\text{ }\mu\text{m}$), die mit normaler Nährlösung gefüllt sind, werden aus dem Stratum radiatum die exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (fEPSP) registriert. Die Messung der Feldpotentiale geschieht gegenüber einer chlorierten Referenzelektrode aus Silber, die sich am Rande der Schnittkammer befindet, mit Hilfe eines Gleichspannungsverstärkers. Das Filtern der Feldpotentiale erfolgt über einen Low-Pass Filter (5 kHz). Für die statistische Analyse der Experimente wird der Anstieg (slope) der fEPSPs (fEPSP-Anstieg) ermittelt. Die Aufnahme, Analyse und Steuerung des Experimentes erfolgt mit Hilfe eines Softwareprogrammes (PWIN), welches in der Abteilung Neurophysiologie entwickelt worden ist. Die Mittelwertbildung der fEPSP-Anstiegswerte zu den jeweiligen Zeitpunkten und die Konstruktion der Diagramme erfolgt

mit Hilfe der Software EXCEL, wobei ein entsprechendes Makro die Aufnahme der Daten automatisiert.

Superfusion der Hippokampusschnitte mit einer 10 μ M Lösung der erfindungsgemäßen Verbindungen führt zu einer signifikanten Steigerung der LTP.

- 5 Die *in vivo*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann zum Beispiel wie folgt gezeigt werden:

Sozialer Wiedererkennungstest:

Der Soziale Wiedererkennungstest ist ein Lern- und Gedächtnistest. Er misst die Fähigkeit von Ratten, zwischen bekannten und unbekannten Artgenossen zu unterscheiden. Deshalb eignet sich
10 dieser Test zur Prüfung der lern- oder gedächtnisverbessernden Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Adulte Ratten, die in Gruppen gehalten werden, werden 30 min vor Testbeginn einzeln in Testkäfige gesetzt. Vier min vor Testbeginn wird das Testtier in eine Beobachtungsbox gebracht. Nach dieser Adaptationszeit wird ein juveniles Tier zu dem Testtier gesetzt und 2 min lang die
15 absolute Zeit gemessen, die das adulte Tier das Junge inspiziert (Trial 1). Gemessen werden alle deutlich auf das Jungtier gerichteten Verhaltensweisen, d.h. ano-genitale Inspektion, Verfolgen sowie Fellpflege, bei denen das Alttier einen Abstand von höchstens 1 cm zu dem Jungtier hatte. Danach wird das Juvenile herausgenommen, das Adulte mit einer erfindungsgemäßen Verbindung oder Vehikel behandelt und anschließend in seinen Heimkäfig zurückgesetzt. Nach einer
20 Retentionszeit von 24 Stunden wird der Test wiederholt (Trial 2). Eine verringerte Soziale Interaktionszeit im Vergleich zu Trial 1 zeigt an, dass die adulte Ratte sich an das Jungtier erinnert.

Die adulten Tiere werden entweder in einem festgelegten Zeitabstand (z.B. 1 Stunde) vor Trial 1 oder direkt im Anschluss an Trial 1 entweder mit Vehikel (10 % Ethanol, 20 % Solutol, 70 % physiologische Kochsalzlösung) oder 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1,0 mg/kg bzw. 3,0 mg/kg erfindungs-
25 gemäßer Verbindung, gelöst in 10 % Ethanol, 20 % Solutol, 70 % physiologische Kochsalzlösung intraperitoneal injiziert. Vehikel behandelte Ratten zeigen keine Reduktion der sozialen Interaktionszeit in Trial 2 verglichen mit Trial 1. Sie haben folglich vergessen, dass sie schon einmal Kontakt mit dem Jungtier hatten. Überraschenderweise ist die soziale Interaktionszeit im zweiten Durchgang nach Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen signifikant gegenüber den
30 Vehikel behandelten reduziert. Dies bedeutet, dass die substanzbehandelten Ratten sich an das juvenile Tier erinnert haben und somit die erfindungsgemäßen Verbindungen eine verbessernde Wirkung auf Lernen und Gedächtnis aufweist.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer
5 Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln hergestellt, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel
10 gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays, oder topisch über die Haut erfolgen.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10, bei oraler
15 Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw.
20 Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent. Lösungs-
25 mittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10 % w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

Abkürzungen:

DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
min	Minuten
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)

LC-MS-Methoden:**Methode 1**

- 5 Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1 min 10% A → 4.5 min 10% A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

10 **Methode 2**

- Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1 min 10% A → 4.5 min 10% A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion:
- 15 208-400 nm.

Methode 3

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A:

Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5% B → 2.0 min 40% B → 4.5 min 90% B → 5.5 min 90% B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4

- 5 Gerätetyp MS: Micromass TOF (LCT); Gerätetyp HPLC: 2-Säulen-Schaltung, Waters 2690; Säule: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4.6 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 95% A → 1.8 min 25% A → 1.9 min 10% A → 3.2 min 10% A; Ofen: 40°C; Fluss: 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

10 **Methode 5**

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%-ige Ameisensäure / l; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%-ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 0% B → 0.2 min 0% B → 2.9 min 70% B → 3.1 min 90% B → 4.5 min 90% B; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-

- 15 Detektion: 210 nm.

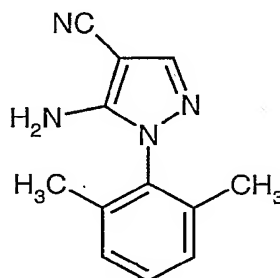
Methode 6

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: TSP P4000, TSP AS300, TSP UV3000; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 250 µl 50%-ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 250 µl 50%-ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 0% B → 0.2 min 0% B → 2.9 min 70% B → 3.1 min 90% B → 4.5 min 90% B; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

- 20 B → 0.2 min 0% B → 2.9 min 70% B → 3.1 min 90% B → 4.5 min 90% B; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Ausgangsverbindungen:**Beispiel 1A**

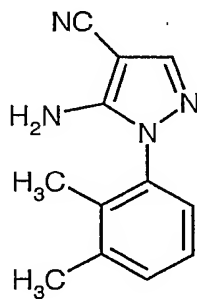
5-Amino-1-(2,6-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



- 3.0 g (17.3 mmol) 2,6-Dimethylphenylhydrazin-Hydrochlorid werden mit 2.1 g (17.3 mmol)
- 5 Ethoxymethylenmalonsäuredinitril in 40 ml Ethanol suspendiert und mit 7.3 ml (52.1 mmol) Triethylamin versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h zum Rückfluss erhitzt, wobei sich eine klare Lösung bildet. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird diese mit Diethylether versetzt. Das dabei ausfallende Triethylammoniumchlorid wird abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 μ m;
- 10 Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Man erhält 2.3 g (62% d.Th.) des Produktes als gelbe Kristalle.

LC-MS (Methode 6): $R_t = 2.77$ min.MS (ESI pos): $m/z = 213$ ($M+H$)⁺.**Beispiel 2A**

5-Amino-1-(2,3-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



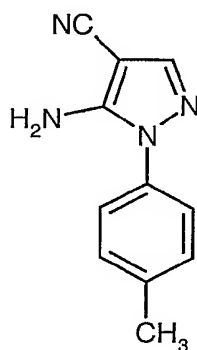
Analog zur Herstellung von Beispiel 1A werden ausgehend von 3 g (17.4 mmol) 2,3-Dimethylphenylhydrazin-Hydrochlorid, 2.1 g (17.4 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril und 7.3 ml (52.1 mmol) Triethylamin 2.08 g (56% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 6): $R_t = 2.79$ min.

5 MS (ESI pos): $m/z = 213$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 3A

5-Amino-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



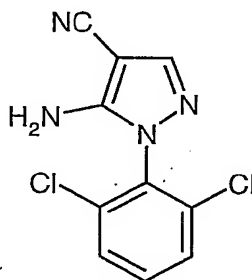
Analog zur Herstellung von Beispiel 1A werden ausgehend von 3 g (18.9 mmol) 4-Methylphenylhydrazin-Hydrochlorid, 2.3 g (18.9 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril und 7.9 ml (56.7 mmol) Triethylamin 2.16 g (57% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.0$ min.

10 MS (ESI pos): $m/z = 199$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 4A

5-Amino-1-(2,6-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



Analog zur Herstellung von Beispiel 1A werden ausgehend von 3 g (14.1 mmol) 2,6-Dichlorphenylhydrazin-Hydrochlorid, 1.7 g (14.1 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril und 5.8 ml (42.2 mmol) Triethylamin nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel Dichlormethan/-Methanol 98:2) 2.9 g (83% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

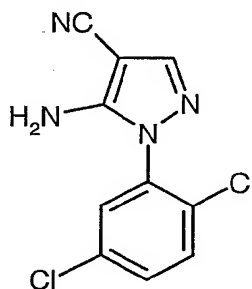
LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.8$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 253$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6.82$ (s, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.80 (s, 1H) ppm.

Beispiel 5A

5-Amino-1-(2,5-dichlorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



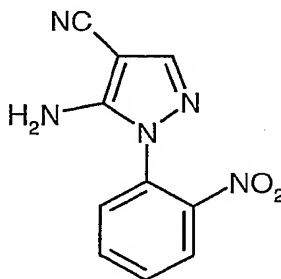
Analog zur Herstellung von Beispiel 1A werden ausgehend von 3 g (16.9 mmol) 2,5-Dichlorphenylhydrazin, 2.0 g (16.9 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril und 7.1 ml (50.8 mmol) Triethylamin 2.2 g (51% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.2$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 253$ ($M+H$)⁺

Beispiel 6A

5-Amino-1-(2-nitrophenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



Analog zur Herstellung von Beispiel 1A werden ausgehend von 3 g (15.8 mmol) 2-Nitrophenylhydrazin-Hydrochlorid, 1.93 g (16.9 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril und 6.6 ml (47.6 mmol) Triethylamin 1.9 g (53% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

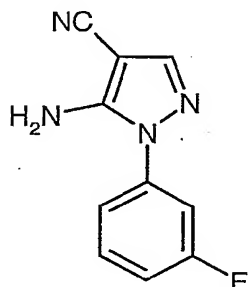
LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.80$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 230$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6.87$ (s, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.16 (dd, 1H) ppm.

5 Beispiel 7A

5-Amino-1-(3-fluorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



Analog zur Herstellung von Beispiel 1A werden ausgehend von 4 g (24.6 mmol) 3-Fluorphenylhydrazin-Hydrochlorid, 3 g (24.6 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril und 10.3 ml (73.8 mmol) Triethylamin 1.5 g (31% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

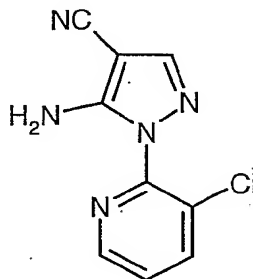
LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.90$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 203$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6.81$ (s, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.80 (s, 1H) ppm.

Beispiel 8A

5-Amino-1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



Analog zur Herstellung von Beispiel 1A werden ausgehend von 0.6 g (4.17 mmol) 3-Chlor-2-pyridylhydrazin, 0.51 g (4.17 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril und 1.1 ml (8.3 mmol) Triethylamin 0.4 g (53% d.Th.) des gewünschten Produktes nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 98:2) erhalten.

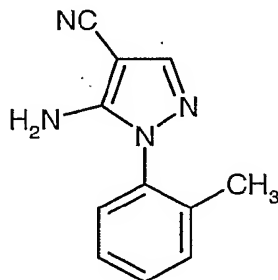
LC-MS (Methode 6): $R_t = 2.17$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 220$ ($M+H$)⁺

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6.87$ (s, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.54 (dd, 1H) ppm.

Beispiel 9A

5-Amino-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



- 10.2 g (64.4 mmol) 2-Methylphenylhydrazin-Hydrochlorid werden mit 7.8 g (64.4 mmol)
10 Ethoxymethylenmalonsäuredinitril in 100 ml Methanol suspendiert und mit 26.9 ml (193.3 mmol) Triethylamin versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt, wobei sich eine klare Lösung bildet. Das Lösungsmittel wird anschließend unter reduziertem Druck

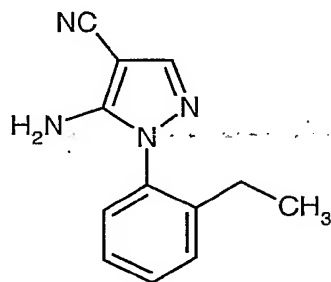
abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Laufmittel Dichlormethan). Es werden 10.8 g (85% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.10$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 199$ ($M+H$)⁺.

5 Beispiel 10A

5-Amino-1-(2-ethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



Eine Lösung von 3.0 g (17.0 mmol) 2-Ethylphenylhydrazin-Hydrochlorid und 2.12 g (17.0 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril in 36 ml Ethanol wird mit 7.1 ml (51.1 mmol) Triethylamin versetzt und auf 60°C erhitzt, bis die Umsetzung laut DC-Kontrolle vollständig ist (ca. 30 min). Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen erhält man ein Rohprodukt, das durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan mit 0-10% Methanol) gereinigt wird. Es werden 3.05 g (83.5% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

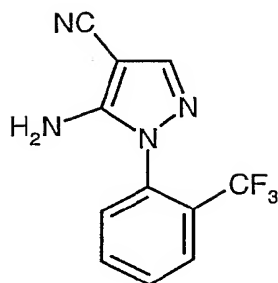
Fp.: 130°C

MS (ESI pos): $m/z = 213$ ($M+H$)⁺

- 10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.0$ (t, 3H), 2.35 (q, 2H), 6.4 (s, 2H), 7.2-7.5 (m, 4H), 7.7 (s, 1H) ppm.

Beispiel 11A

5-Amino-1-(2-trifluormethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



Analog zur Herstellung von Beispiel 10A werden ausgehend von 4.8 g (25.9 mmol) 2-Tri-fluormethylphenylhydrazin-Hydrochlorid, 3.16 g (25.9 mmol) Ethoxymethylen-malonsäuredinitril und 7.2 ml (51.7 mmol) Triethylamin 5.02 g (76.9% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

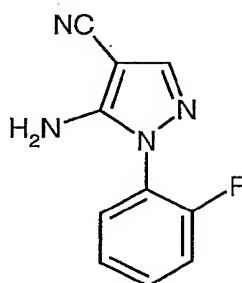
5 Fp.: 190°C

MS (ESI pos): $m/z = 253$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6.6$ (s, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.7-8.0 (m, 4H) ppm.

Beispiel 12A

5-Amino-1-(2-fluorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



10

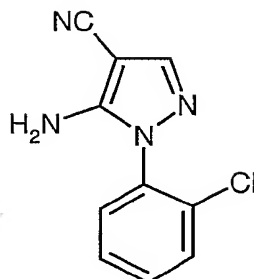
Analog zur Herstellung von Beispiel 10A werden ausgehend von 5.0 g (30.8 mmol) 2-Fluorphenylhydrazin-Hydrochlorid, 3.27 g (26.7 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril und 11.3 ml (81.3 mmol) Triethylamin 5.13 g (88% Reinheit, 84% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

MS (ESI pos): $m/z = 203$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6.7$ (s, 2H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.8 (s, 1H) ppm.

Beispiel 13A

5-Amino-1-(2-chlorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



Analog zur Herstellung von Beispiel 10A werden ausgehend von 5.0 g (27.1 mmol) 2-Chlorphenylhydrazin-Hydrochlorid, 3.31 g (27.1 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril und 11.3 ml (81.3 mmol) Triethylamin 4.64 g (78% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

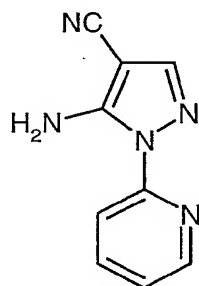
Fp.: 135°C

MS (ESI pos): $m/z = 219$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6.6$ (s, 2H), 7.45-7.75 (m, 4H), 7.8 (s, 1H) ppm.

5 Beispiel 14A

5-Amino-1-(2-pyridinyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



Analog zur Herstellung von Beispiel 10A werden ausgehend von 3.0 g (26.7 mmol, 97% Reinheit) 2-Hydrazinopyridin, 3.26 g (26.7 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril und 7.4 ml (53.3 mmol) Triethylamin 2.3 g (46.6% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

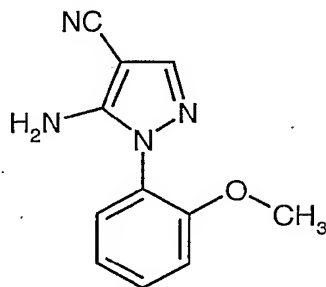
Fp.: 193°C

MS (ESI pos): $m/z = 186$ ($M+H$)⁺

10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7.35$ (m, 1H), 7.8-8.12 (m, 3H), 8.15 (s, 2H), 8.5 (m, 1H) ppm.

Beispiel 15A

5-Amino-1-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



Analog zur Herstellung von Beispiel 10A werden ausgehend von 4.1 g (18 mmol) 2-Methoxyphenylhydrazin-Hydrochlorid, 2.19 g (18 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril und 10 ml (71.9 mmol) Triethylamin 3.5 g (88% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

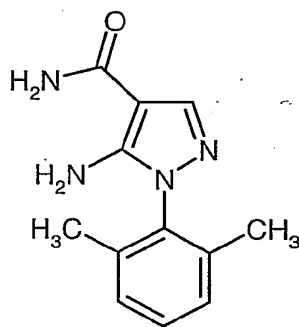
Fp.: 129°C

5 MS (ESI pos): $m/z = 215$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.8$ (s, 3H), 6.3 (s, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.7 (s, 1H) ppm.

Beispiel 16A

5-Amino-1-(2,6-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



- 10 2 g (9.4 mmol) 5-Amino-1-(2,6-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 1A) werden in 25 ml Ethanol gelöst und mit einer Mischung aus 20 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 40 ml 25%-igem Ammoniak versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und engt anschließend am Rotationsverdampfer die Lösung bis auf ca. 15 ml ein. Die dabei entstehende ölige Emulsion wird in Dichlormethan aufgenommen. Man wäscht mehrfach mit Wasser und gesättigter

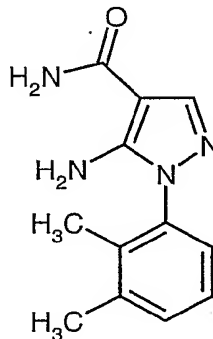
Natriumthiosulfat-Lösung. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 μm ; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Es werden 0.88 g (40% d.Th.) des Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.6$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 231$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 17A

5-Amino-1-(2,3-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



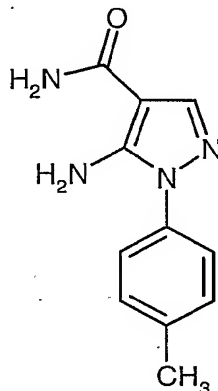
10 Analog zur Herstellung von Beispiel 16A werden aus 1.5 g (7.1 mmol) 5-Amino-1-(2,3-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 2A) in einer Mischung aus 25 ml Ethanol, 10 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 40 ml 25%-igem Ammoniak 1.29 g (70% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.7$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 231$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 18A

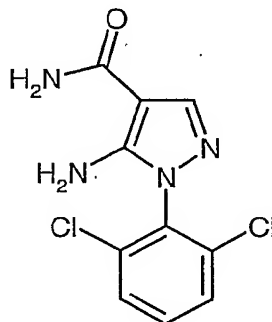
5-Amino-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



Analog zur Herstellung von Beispiel 16A werden aus 2 g (10.1 mmol) 5-Amino-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 3A) in einer Mischung aus 25 ml Ethanol, 20 ml
5 30%-igem Wasserstoffperoxid und 40 ml 25%-igem Ammoniak 1.02 g (47% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.7$ min.MS (ESI pos): $m/z = 217$ ($M+H$)⁺.**Beispiel 19A**

5-Amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



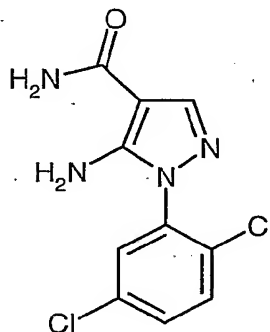
Analog zur Herstellung von Beispiel 16A werden aus 2 g (7.9 mmol) 5-Amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 4A) in einer Mischung aus 25 ml Ethanol, 10 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 40 ml 25%-igem Ammoniak 1.6 g (74% d.Th.) des gewünschten Produktes durch Kristallisation aus der Reaktionslösung erhalten.

5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.5$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 271$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 20A

5-Amino-1-(2,5-dichlorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



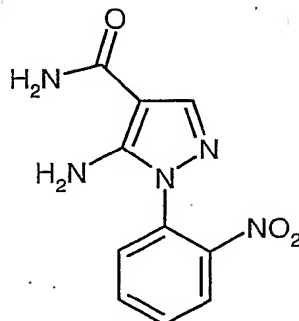
10 Analog zur Herstellung von Beispiel 16A werden aus 2 g (7.9 mmol) 5-Amino-1-(2,5-dichlorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 5A) in einer Mischung aus 25 ml Ethanol, 18 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 40 ml 25%-igem Ammoniak 2.02 g (94% d.Th.) des gewünschten Produktes durch Kristallisation aus der Reaktionslösung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.80$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 271$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 21A

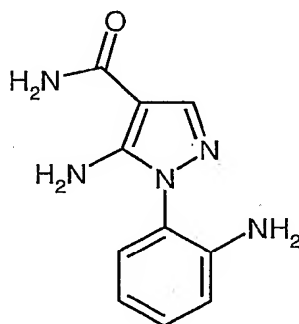
5-Amino-1-(2-nitrophenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



Analog zur Herstellung von Beispiel 16A werden aus 1.5 g (6.5 mmol) 5-Amino-1-(2-nitrophenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 6A) in einer Mischung aus 25 ml Ethanol, 16 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 40 ml 25%-igem Ammoniak 1.4 g (86% d.Th.) des gewünschten Produktes durch Kristallisation aus der Reaktionslösung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.3$ min.MS (ESI pos): $m/z = 248$ ($M+H$)⁺.**Beispiel 22A**

5-Amino-1-(2-aminophenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



- 10 1.28 g (5.27 mmol) 5-Amino-1-(2-nitrophenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 21A) werden in 30 ml Essigsäureethylester vorgelegt und mit 5.8 g (25.8 mmol) Zinn(II)chlorid-Dihydrat 16 h lang bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 9-10 gebracht. Die dabei ausfallenden Zinnsalze werden über Kieselgur abfiltriert. Das Filtrat wird mit Essigsäureethylester extrahiert.
- 15 Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen.

Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 0.82 g (72% d.Th.) des gewünschten Produktes.

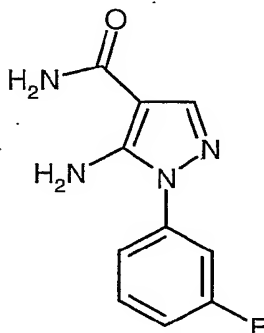
LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.0$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 218$ ($M+H$)⁺

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5.04$ (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 6.66 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.92 (s, 1H) ppm.

Beispiel 23A

5-Amino-1-(3-fluorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



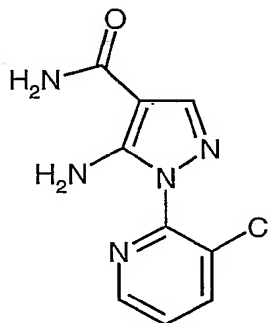
- 10 Analog zur Herstellung von Beispiel 16A werden aus 1.3 g (6.4 mmol) 5-Amino-1-(3-fluorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 7A) in einer Mischung aus 25 ml Ethanol, 10 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 40 ml 25%-igem Ammoniak 1.1 g (75% d.Th.) des gewünschten Produktes durch Kristallisation aus der Reaktionslösung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.60$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 221$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 24A

5-Amino-1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



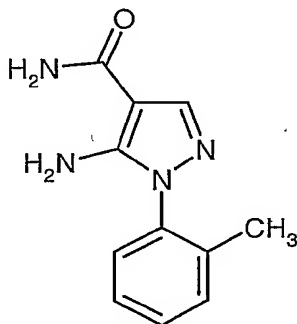
Analog zur Herstellung von Beispiel 16A werden aus 0.4 g (1.8 mmol) 5-Amino-1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 8A) in einer Mischung aus 7 ml Ethanol, 5 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 7 ml 25%-igem Ammoniak 0.29 g (66% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.00$ min.MS (ESI pos): $m/z = 238$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 6.42$ (s, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.53 (dd, 1H) ppm.

Beispiel 25A

5-Amino-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



40.0 g (201.8 mmol) 5-Amino-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 9A) werden unter Eiskühlung vorsichtig mit 300 ml 96%-iger Schwefelsäure versetzt. Anschließend wird auf 40°C erhitzt und 2 h lang bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird auf 2 l

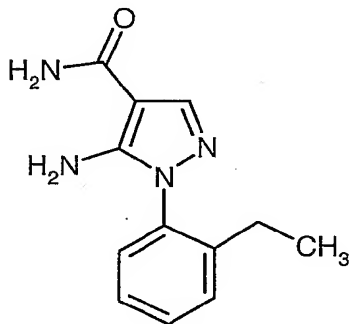
Eiswasser gegossen und vorsichtig mit 50%-iger Natriumhydroxid-Lösung neutralisiert. Nach dreimaliger Extraktion mit Essigsäureethylester (jeweils 2 l) werden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Es werden 36.0 g (82% d.Th.) Produkt
5 (Reinheit >90%) erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung in Folgereaktionen eingesetzt wird.

LC-MS (Methode 6): $R_t = 2.14$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 217$ (M+H)⁺.

Beispiel 26A

5-Amino-1-(2-ethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



10

Analog zur Herstellung von Beispiel 16A werden aus 2.75 g (12.8 mmol) 5-Amino-1-(2-ethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 10A) in einer Mischung aus 106 ml Ethanol, 27 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 133 ml 25%-igem Ammoniak 2.58 g (87% d.Th.) des gewünschten Produktes nach Kieselgelchromatographie (Laufmittel Dichlormethan mit 0-10%
15 Methanol) erhalten.

Fp.: 147°C

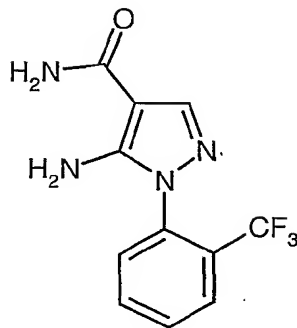
MS (ESI pos): $m/z = 231$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.0$ (t, 3H), 2.4 (q, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.3 (breites d, 2H), 7.2-7.5 (m, 4H), 7.8 (s, 1H) ppm.

Beispiel 27A

5-Amino-1-(2-trifluormethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid

20



Analog zur Herstellung von Beispiel 16A werden aus 5.0 g (19.8 mmol) 5-Amino-1-(2-trifluormethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 11A) in einer Mischung aus 195 ml Ethanol, 49 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 244 ml 25%-igem Ammoniak 4.01 g (87% d.Th.) des gewünschten Produktes nach Kieselgelchromatographie (Laufmittel Dichlormethan mit 0-10% Methanol) erhalten.

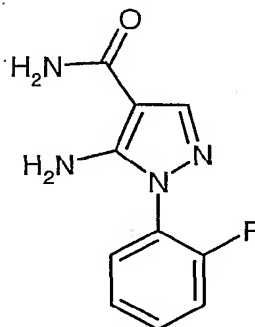
Fp.: 186°C

MS (ESI pos): $m/z = 271$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6.1$ (s, 2H), 7.0 (breites d, 2H), 7.45-8.0 (m, 5H) ppm.

10 **Beispiel 28A**

5-Amino-1-(2-fluorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



Analog zur Herstellung von Beispiel 16A werden aus 5.0 g (21.9 mmol, 89% Reinheit) 5-Amino-1-(2-fluorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 12A) in einer Mischung aus 173 ml Ethanol, 43 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 216 ml 25%-igem Ammoniak 3.89 g (81% d.Th.) des gewünschten Produktes nach Kieselgelchromatographie (Laufmittel Dichlormethan mit 0-10% Methanol) erhalten.

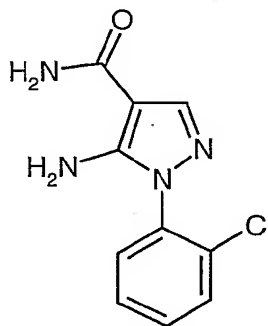
Fp.: 181°C

MS (ESI pos): $m/z = 221$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6.2$ (s, 2H), 7.0 (breites d, 2H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.9 (s, 1H) ppm.

Beispiel 29A

5 5-Amino-1-(2-chlorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



Analog zur Herstellung von Beispiel 16A werden aus 4.6 g (21.0 mmol) 5-Amino-1-(2-chlorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 13A) in einer Mischung aus 159 ml Ethanol, 39 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 198 ml 25%-igem Ammoniak 3.93 g (79% d.Th.) des
10 gewünschten Produktes nach Kieselgelchromatographie (Laufmittel Dichlormethan mit 0-10% Methanol) erhalten.

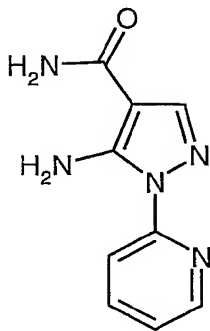
Fp.: 166°C

MS (ESI pos): $m/z = 237$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6.1$ (s, 2H), 7.0 (breites d, 2H), 7.4-7.7 (m, 4H), 7.85 (s, 1H)
15 ppm.

Beispiel 30A

5-Amino-1-(2-pyridinyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



Analog zur Herstellung von Beispiel 16A werden aus 2.3 g (12.4 mmol) 5-Amino-1-(2-pyridinyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 14A) in einer Mischung aus 90 ml Ethanol, 23 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 113 ml 25%-igem Ammoniak 2.28 g (90% d.Th.) des gewünschten Produktes nach Kieselgelchromatographie (Laufmittel Dichlormethan mit 0-10% Methanol) erhalten.

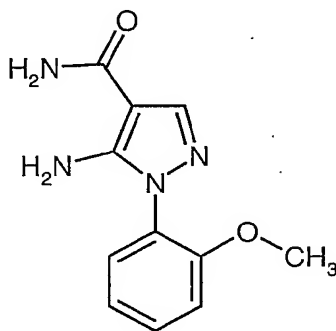
Fp.: 218°C

MS (DCI): $m/z = 204$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7.1$ (breites d, 2H), 7.3 (dd, 1H), 7.5 (s, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.0 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H) ppm.

Beispiel 31A

5-Amino-1-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



Analog zur Herstellung von Beispiel 16A werden aus 3.5 g (16.0 mmol, 98% Reinheit) 5-Amino-1-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 15A) in einer Mischung aus 172 ml Ethanol, 34 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 137 ml 25%-igem Ammoniak 2.61 g (70% d.Th.) des gewünschten Produktes nach Kieselgelchromatographie (Laufmittel Dichlormethan mit
5 0-10% Methanol) erhalten.

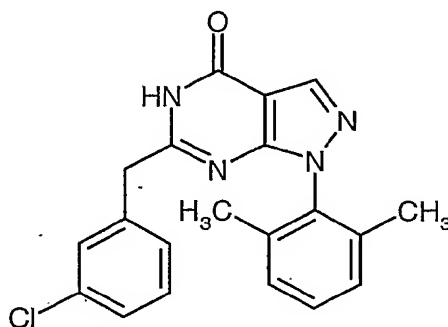
Fp.: 191°C

MS (ESI pos): $m/z = 233$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.8$ (s, 3H), 5.9 (s, 2H), 7.0 (breites s, 2H), 7.05-7.55 (m, 4H), 7.8 (s, 1H) ppm.

Ausführungsbeispiele:Beispiel 1

6-(3-Chlorbenzyl)-1-(2,6-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



0.1 g (0.43 mmol) 5-Amino-1-(2,6-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 16A)
5 werden unter Argon in 6 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 0.24 g (1.3 mmol) 3-Chlorphenylelessigsäuremethylester und 0.17 g (4.34 mmol) 60%-igem Natriumhydrid (Suspension in Mineralöl) versetzt. Man erhitzt die Reaktionsmischung über Nacht zum Rückfluss. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Das dabei ausfallende Natriumchlorid wird abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und der
10 verbleibende Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 μ m; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Es werden 59 mg (37% d.Th.) des Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

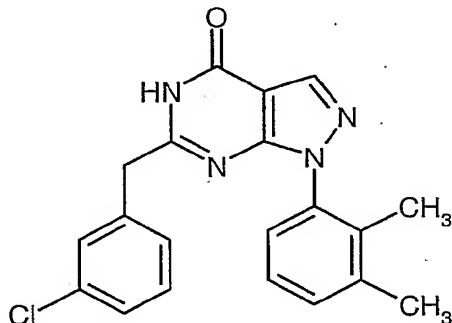
LC-MS (Methode 2): $R_t = 4.20$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 365$ ($M+H$)⁺

15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.87$ (s, 6H), 3.92 (s, 2H), 7.29 (m, 7H), 8.28 (s, 1H), 12.43 (s, 1H) ppm.

Beispiel 2

6-(3-Chlorbenzyl)-1-(2,3-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



0.1 g (0.43 mmol) 5-Amino-1-(2,3-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 17A) werden unter Argon in 6 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 0.24 g (1.3 mmol) 3-Chlorphenylessigsäuremethylester und 0.17 g (4.34 mmol) 60%-igem Natriumhydrid (Suspension in Mineralöl) versetzt. Man erhitzt die Reaktionsmischung über Nacht zum Rückfluss. Nach
5 Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Die dabei ausfallende Mischung aus Natriumchlorid und dem Produkt wird abfiltriert und mehrfach mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 97 mg (61% d.Th.) des Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

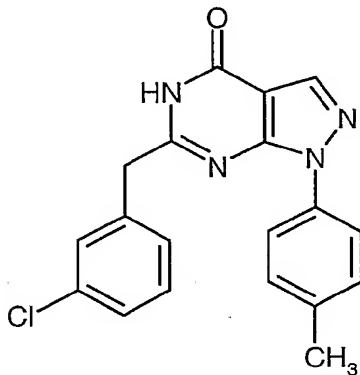
10 LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.85$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 365$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.82$ (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 7.31 (m, 7H), 8.23 (s, 1H), 12.40 (s, 1H) ppm.

Beispiel 3

6-(3-Chlorbenzyl)-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



Analog zur Herstellung von Beispiel 2 werden ausgehend von 0.88 g (0.41 mmol) 5-Amino-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 18A), 0.22 g (1.2 mmol) 3-Chlorphenyl-essigsäuremethylester und 0.16 g (4.09 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 99 mg (69% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

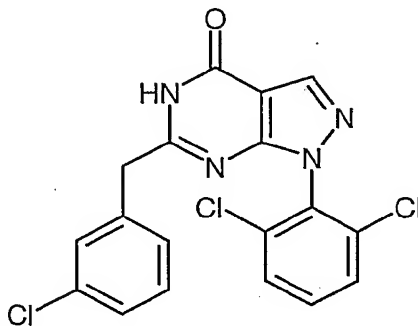
LC-MS (Methode 3): $R_t = 4.03$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 351$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.35$ (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.50 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 12.49 (s, 1H) ppm.

Beispiel 4

6-(3-Chlorbenzyl)-1-(2,6-dichlorphenyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.1 g (0.37 mmol) 5-Amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 19A), 0.2 g (1.1 mmol) 3-Chlorphenyl-

essigsäuremethylester und 0.14 g (3.6 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 104 mg (69% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

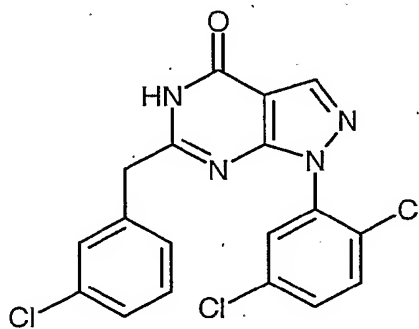
LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.77$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 405$ ($M+H$)⁺

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.94$ (s, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.69 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 12.57 (s, 1H) ppm.

Beispiel 5

6-(3-Chlorbenzyl)-1-(2,5-dichlorphenyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



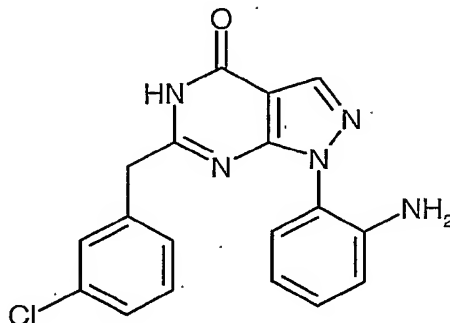
- 10 Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.1 g (0.37 mmol) 5-Amino-1-(2,5-dichlorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 20A), 0.2 g (1.1 mmol) 3-Chlorphenylessigsäuremethylester und 0.14 g (3.6 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 35 mg (23% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 4.20$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 405$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 6

1-(2-Aminophenyl)-6-(3-chlorbenzyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.1 g (0.46 mmol) 5-Amino-1-(2-aminophenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 22A), 0.25 g (1.4 mmol) 3-Chlorphenyl-essigsäuremethylester und 0.18 g (4.6 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 103 mg (63% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

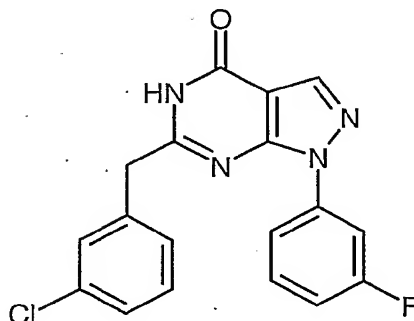
LC-MS (Methode 6): $R_t = 3.32$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 352$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.96$ (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.81 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.44 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 12.47 (s, 1H) ppm.

Beispiel 7

6-(3-Chlorbenzyl)-1-(3-fluorphenyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



Analog zur Herstellung von Beispiel 2 werden ausgehend von 0.1 g (0.45 mmol) 5-Amino-1-(3-fluorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 23A), 0.25 g (1.36 mmol) 3-Chlorphenyl-essigsäuremethylester und 0.18 g (4.5 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 125 mg (77% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

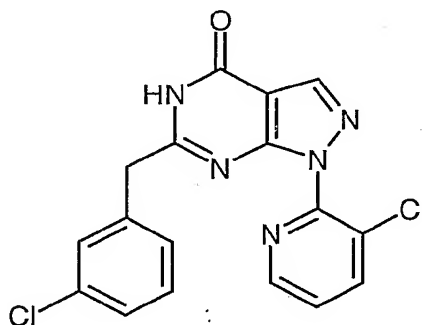
LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.98$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 355$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4.08$ (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.93 (m, 2H), 8.3 (s, 1H), 12.61 (s, 1H) ppm.

5 Beispiel 8

6-(3-Chlorbenzyl)-1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



Analog zur Herstellung von Beispiel 2 werden ausgehend von 0.1 g (0.42 mmol) 5-Amino-1-(3-chlorpyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 24A), 0.23 g (1.26 mmol) 3-Chlorphenylelessigsäuremethylester und 0.17 g (4.2 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 85 mg (54% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

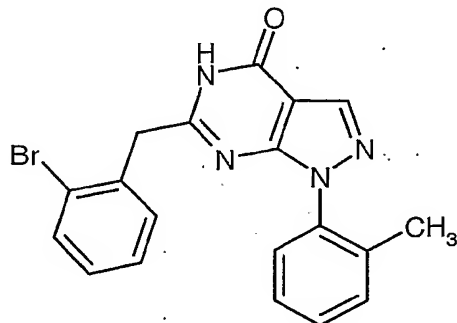
LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.10$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 372$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4.01$ (s, 2H), 7.34 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 8.27 (s, 1H), 12.57 (s, 1H) ppm.

Beispiel 9

6-(2-Brombenzyl)-1-(2-methylphenyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



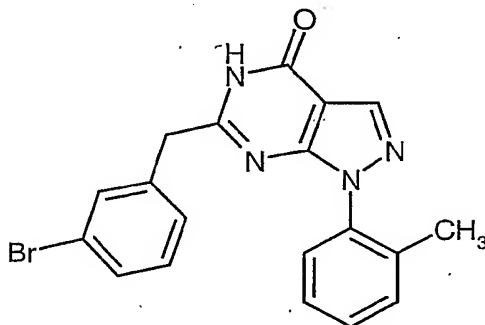
2.0 g (9.25 mmol) 5-Amino-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 25A) und 9.5 g (41.62 mmol) (2-Bromphenyl)essigsäuremethylester werden unter Argon in 30 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 3.15 g (46.6 mmol) Natriumethylat versetzt. Man erhitzt die Reaktionsmischung über Nacht zum Rückfluss. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit 50 ml Wasser hydrolysiert und anschließend mit Essigsäureethylester (2 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel; Laufmittel Cyclohexan/Essigsäureethylester, Gradient 10:1 → 1:1). Es werden 3.01 g (82% d.Th.) des Produkts erhalten.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.27$ min.MS (ESI pos): $m/z = 395$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.96$ (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 7.14-7.40 (7H), 7.59 (dd, 1H), 8.26 (s, 1H), 12.55 (s, 1H) ppm.

Beispiel 10

6-(3-Brombenzyl)-1-(2-methylphenyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



813 mg (3.78 mmol) 5-Amino-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 25A) und 3.90 g (17.03 mmol) (3-Bromphenyl)essigsäuremethylester werden unter Argon in 15 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 1.29 g (18.9 mmol) Natriumethylat versetzt. Man erhitzt die Reaktionsmischung über Nacht zum Rückfluss. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit 25 ml Wasser hydrolysiert und anschließend mit Essigsäureethylester (2 x 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird anschließend mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel; Laufmittel Cyclohexan/Essigsäureethylester, Gradient 10:1 → 1:1). Es werden 1.33 g (89% d.Th.) des Produkts erhalten.

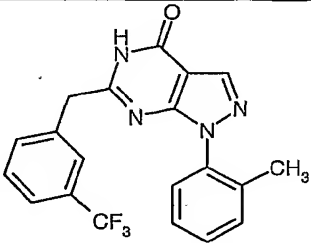
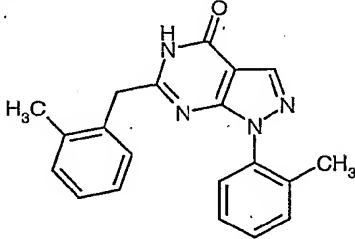
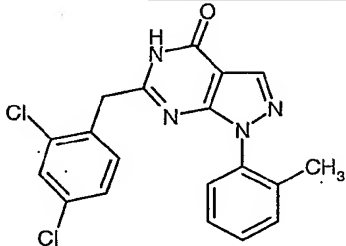
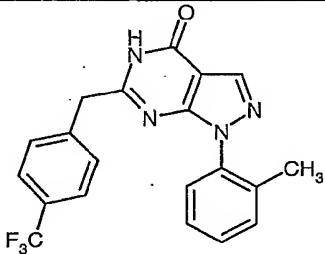
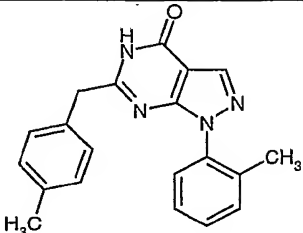
LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.34$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 395$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.03$ (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 7.24-7.51 (7H), 7.56 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 12.45 (s, 1H) ppm.

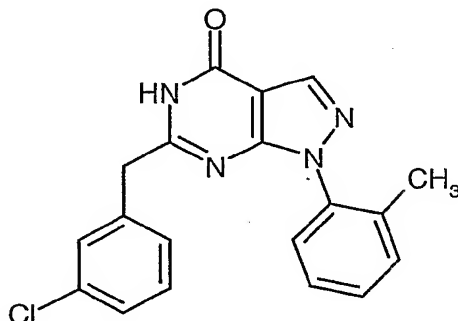
Die in der folgenden Tabelle 1 aufgeführten Ausführungsbeispiele 11 – 15 werden analog zur Vorschrift des Beispiels 10 ausgehend von 100 mg (0.46 mmol) 5-Amino-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 25A) mit 157 mg (2.31 mmol) Natriumethylat und mit 2.08 mmol des in der Tabelle aufgeführten Esters hergestellt. Das Rohprodukt wird jeweils über präparative HPLC aufgereinigt.

Tabelle 1:

Bsp.- Nr.	Struktur	Edukte	Ausb. [%]	R _t [min] (Methode)	MS: m/z [M+H] ⁺
11		Beispiel 25A, (3-Trifluor- methylphenyl)- essigsäure- methylester	60.1	2.04 (4)	385
12		Beispiel 25A, (2-Methyl- phenyl)- essigsäure- methylester	43.9	2.00 (4)	331
13		Beispiel 25A, (2,4-Dichlor- phenyl)- essigsäure- methylester	39.2	2.15 (4)	386
14		Beispiel 25A, (4-Trifluor- methylphenyl)- essigsäure- methylester	12.0	2.05 (4)	385
15		Beispiel 25A, (4-Methyl- phenyl)- essigsäure- methylester	34.8	1.98 (4)	331

Beispiel 16

6-(3-Chlorbenzyl)-1-(2-methylphenyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



Analog zur Herstellung von Beispiel 9 werden ausgehend von 0.15 g (0.69 mmol) 5-Amino-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 25A), 0.482 g (2.43 mmol) (3-Chlorphenyl)essigsäureethylester und 0.139 g (3.47 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 146 mg (60% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

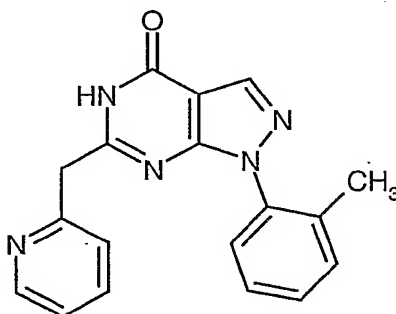
Fp.: 215°C

MS (ESI pos): $m/z = 351$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.05$ (s, 3H), 3.9 (s, 2H), 7.2-7.5 (m, 8H), 8.25 (s, 1H), 12.5 (s, 1H) ppm.

Beispiel 17

1-(2-Methylphenyl)-6-(2-pyridinylmethyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



Analog zur Herstellung von Beispiel 9 werden ausgehend von 0.12 g (0.55 mmol) 5-Amino-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 25A), 0.252 g (1.66 mmol) (2-Pyridinyl)-essigsäureethylester und 0.111 g (2.77 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 71 mg (40% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

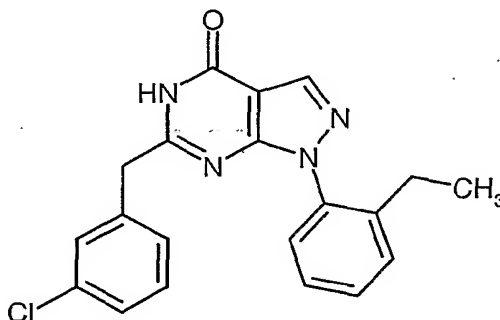
Fp.: 162°C

MS (ESI pos): $m/z = 318$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.0$ (s, 3H), 4.2 (s, 2H), 7.2-7.5 (m, 6H), 7.8 (t, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 12.4 (s, 1H) ppm.

5 Beispiel 18

6-(3-Chlorbenzyl)-1-(2-ethylphenyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



10 Analog zur Herstellung von Beispiel 9 werden ausgehend von 0.15 g (0.65 mmol) 5-Amino-1-(2-ethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 26A), 0.398 g (1.95 mmol) (3-Chlorphenyl)essigsäureethylester und 0.130 g (3.26 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 65 mg (27% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

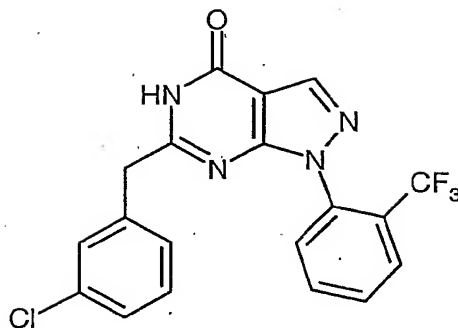
Fp.: 208°C

MS (ESI pos): $m/z = 365$ ($M+H$)⁺

15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.9$ (t, 3H), 2.35 (q, 2H), 3.9 (s, 2H), 7.15-7.5 (m, 8H), 8.25 (s, 1H), 12.45 (s, 1H) ppm.

Beispiel 19

6-(3-Chlorbenzyl)-1-(2-trifluormethylphenyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



Analog zur Herstellung von Beispiel 9 werden ausgehend von 0.15 g (0.56 mmol) 5-Amino-1-(2-trifluormethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 27A), 0.339 g (1.67 mmol) (3-Chlorphenyl)essigsäureethylester und 0.111 g (2.78 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 157 mg
5 (70% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

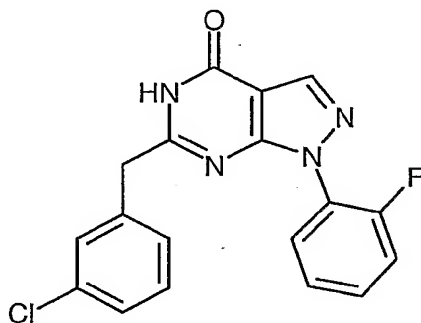
Fp.: 152°C

MS (ESI pos): $m/z = 405$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.9$ (s, 2H), 7.15-7.5 (m, 4H), 7.6-8.05 (m, 4H), 8.3 (s, 1H), 12.5 (s, 1H) ppm.

10 Beispiel 20

6-(3-Chlorbenzyl)-1-(2-fluorphenyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



Analog zur Herstellung von Beispiel 9 werden ausgehend von 0.15 g (0.66 mmol) 5-Amino-1-(2-fluorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 28A), 0.405 g (98% Reinheit, 1.99 mmol)
15 (3-Chlorphenyl)essigsäureethylester und 0.132 g (3.32 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 171 mg (73% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

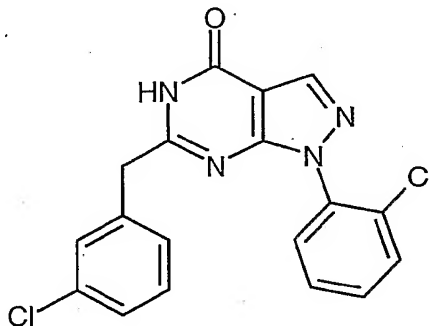
Fp.: 197°C

MS (ESI pos): $m/z = 355$ (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.95 (s, 2H), 7.2-7.7 (m, 8H), 8.3 (s, 1H), 12.5 (s, 1H) ppm.

Beispiel 21

6-(3-Chlorbenzyl)-1-(2-chlorphenyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



- 5 Analog zur Herstellung von Beispiel 9 werden ausgehend von 0.15 g (0.63 mmol) 5-Amino-1-(2-chlorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 29A), 0.387 g (98% Reinheit, 1.90 mmol) (3-Chlorphenyl)essigsäureethylester und 0.127 g (3.17 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 160 mg (70% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

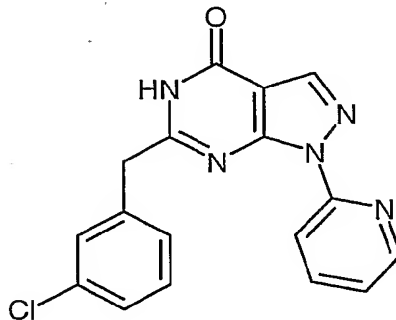
Fp.: 188°C

- 10 MS (ESI pos): m/z = 372 ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.9 (s, 2H), 7.2-7.75 (m, 8H), 8.3 (s, 1H), 12.5 (s, 1H) ppm.

Beispiel 22

6-(3-Chlorbenzyl)-1-(2-pyridinyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



- 15 Analog zur Herstellung von Beispiel 9 werden ausgehend von 0.15 g (0.74 mmol) 5-Amino-1-(2-pyridinyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 30A), 0.451 g (98% Reinheit, 2.21 mmol) (3-

Chlorphenyl)essigsäureethylester und 0.148 g (3.69 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 103 mg (41% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

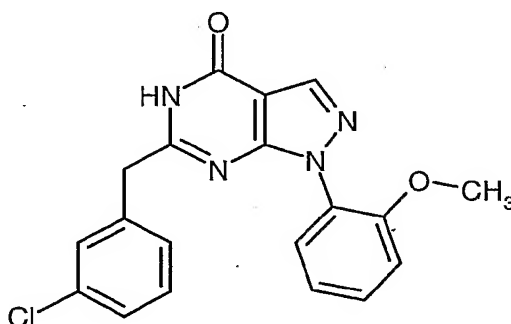
Fp.: 230°C

MS (ESI pos): $m/z = 338$ (M+H)⁺

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4.0$ (s, 2H), 7.2-7.75 (m, 5H), 7.9-8.05 (m, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 12.5 (s, 1H) ppm.

Beispiel 23

6-(3-Chlorbenzyl)-1-(2-methoxyphenyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



- 10 Analog zur Herstellung von Beispiel 9 werden, ausgehend von 0.15 g (0.65 mmol) 5-Amino-1-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 31A), 0.394 g (98% Reinheit, 1.94 mmol) (3-Chlorphenyl)essigsäureethylester und 0.129 g (3.23 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 180 mg (76% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

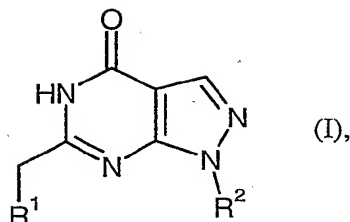
Fp.: 196°C

- 15 MS (ESI pos): $m/z = 367$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.7$ (s, 3H), 3.9 (s, 2H), 7.0-7.6 (m, 8H), 8.2 (s, 1H), 12.4 (s, 1H) ppm.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



in welcher

- 5 R^1 Phenyl, Pyridyl oder Thiophenyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Nitro, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkylamino, Halogen, C_6 - C_{10} -Arylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, C_6 - C_{10} -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylsulfonylamino, C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl, C_1 - C_6 -Alkylthio substituiert sind,
- 10

- wobei C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylamino, C_6 - C_{10} -Arylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, C_6 - C_{10} -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylsulfonylamino, C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl und C_1 - C_6 -Alkylthio gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel $-NR^3R^4$,
- 15

wobei

- 20 R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl,

oder

- R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 5- bis 8-gliedriges Heterocyclyl bedeuten,

substituiert sind,

5 R² Phenyl oder Heteroaryl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Heteroaryl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Nitro, Hydroxy, C₁-C₆-Alkylamino, Halogen, C₆-C₁₀-Arylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₆-C₁₀-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₁-C₆-Alkylthio substituiert sind,

10 wobei C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, C₆-C₁₀-Arylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₆-C₁₀-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonyl und C₁-C₆-Alkylthio gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel -NR³R⁴,

15 wobei R³ und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

substituiert sind,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

20 R¹ Phenyl, Pyridyl oder Thiophenyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Hydroxy, C₁-C₄-Alkylamino, Fluor, Chlor, Brom, C₆-C₁₀-Arylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₆-C₁₀-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkylsulfonylamino, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, C₁-C₄-Alkylthio substituiert sind,

25

wobei C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel -NR³R⁴,

wobei

30 R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, oder

R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclen bedeuten,

substituiert sind,

5 R^2 Phenyl, Pyrimidyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Pyrimidyl und Pyridyl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkylamino, Fluor, Chlor, Brom, C_6 - C_{10} -Arylcarbonylamino, C_1 - C_4 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxy carbonyl, C_6 - C_{10} -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, 10 Heteroarylcarbonylamino, C_1 - C_4 -Alkylsulfonylamino, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl, C_1 - C_4 -Alkylthio substituiert sind,

wobei C_1 - C_4 -Alkyl und C_1 - C_4 -Alkoxy gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel $-NR^3R^4$,

15 wobei R^3 und R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen, substituiert sind,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

3. Verbindungen nach Ansprüchen 1 und 2, wobei R^1 die in Ansprüchen 1 und 2 angegebenen Bedeutungen aufweist und

20 R^2 Phenyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit 1 bis 2 Resten und Pyridyl gegebenenfalls mit 1 bis 2 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, 2-Propyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor und Chlor substituiert sind,

bedeutet, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

25 4. Verbindungen nach Ansprüchen 1, 2 und 3, wobei

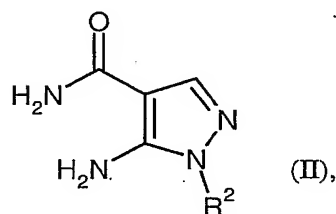
R^1 Phenyl, Pyridyl oder Thiophenyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 2 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 -Alkyl, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Phenylcarbonylamino, C_1 - C_4 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonyl oder Phenylaminocarbonyl substituiert sind,

R^2 Phenyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit 1 bis 2 Resten und Pyridyl gegebenenfalls mit 1 bis 2 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, 2-Propyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor und Chlor substituiert sind,

5 bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

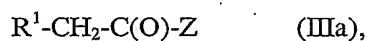
[A] Verbindungen der Formel



10 in welcher

R^2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat,

durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel



15 in welcher

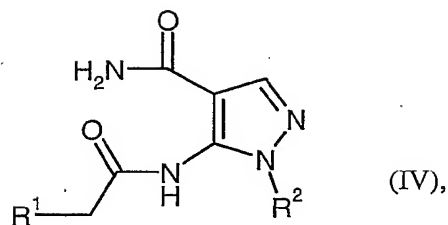
R^1 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat,

und

Z für Chlor oder Brom steht,

in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base zunächst in Verbindungen der Formel

20



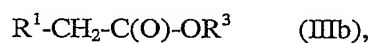
in welcher

R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, dann in einem inerten Lösemittel in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der Formel (I) cyclisiert,

oder

[B] Verbindungen der Formel (II) unter direkter Cyclisierung zu (I) mit einer Verbindung der Formel



in welcher

R^1 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat,

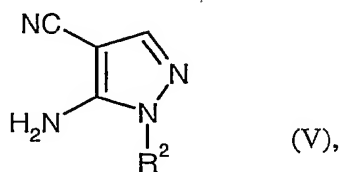
und

R^3 für Methyl oder Ethyl steht,

in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base umsetzt,

oder

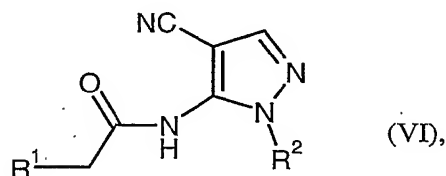
[C] Verbindungen der Formel



in welcher

R^2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat,

zunächst durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (IIIa) in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base in Verbindungen der Formel



in welcher

- 5 R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
überführt,

und diese in einem zweiten Schritt in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base und eines Oxidationsmittels zu (I) cyclisiert,

- 10 und die resultierenden Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.
- 15 8. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung.
- 20 9. Verwendung nach Anspruch 8, wobei die Störung eine Folge der Alzheimer'schen Krankheit ist.
10. 10. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung.

11. Verfahren zur Bekämpfung von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung in Mensch oder Tier durch Verabreichung einer wirksamen Menge der Verbindungen aus Ansprüchen 1 bis 4.
 12. Verfahren nach Anspruch 11 wobei die Störung eine Folge der Alzheimer'schen Krankheit ist.
- 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/004412

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D487/04 A61K31/519 A61P25/00
//(C07D487/04,239:00,231:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 2004/018474 A (BAYER HEALTHCARE AG ; BOESS FRANK-GERHARD (DE); TERSTEEGEN ADRIAN (DE)) 4 March 2004 (2004-03-04) claims 1,6,8	1-12
P,Y	WO 2004/026876 A (BAYER HEALTHCARE AG ; BOESS FRANK-GERHARD (DE); TERSTEEGEN ADRIAN (DE)) 1 April 2004 (2004-04-01) claims 1,7,9	1-12
P,Y	WO 2004/026286 A (BAYER HEALTHCARE AG ; BOESS FRANK-GERHARD (DE); ERB CHRISTINA (DE); HE) 1 April 2004 (2004-04-01) claim 1	1-12
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 July 2004

Date of mailing of the international search report

14/07/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wörth, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/004412

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/037899 A (HUGHES BERNADETTE ; PALMER MICHAEL JOHN (GB); KEMP MARK IAN (GB); PFIZ) 8 May 2003 (2003-05-08) page 56, line 10 - page 56, line 20; claim 1; table 4	1-12
A	WO 02/068423 A (BOESS FRANK-GERHARD ; NIEWOEHNER ULRICH (DE); VAN DER STAAY FRANZ-JOSE) 6 September 2002 (2002-09-06) claims 1,10,12	1-12
A	WO 02/055082 A (LERPINIERE JOANNE ; GAUR SUNEEL (GB); GILLESPIE ROGER JOHN (GB); VERNA) 18 July 2002 (2002-07-18) claims 1,52	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/004412

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004018474	A	04-03-2004	DE 10238723 A1 WO 2004018474 A1	11-03-2004 04-03-2004
WO 2004026876	A	01-04-2004	DE 10238724 A1 WO 2004026876 A1	04-03-2004 01-04-2004
WO 2004026286	A	01-04-2004	DE 10238722 A1 WO 2004026286 A2	11-03-2004 01-04-2004
WO 03037899	A	08-05-2003	WO 03037899 A1 US 2003195205 A1	08-05-2003 16-10-2003
WO 02068423	A	06-09-2002	DE 10108752 A1 CA 2438890 A1 WO 02068423 A1 EP 1363912 A1	05-09-2002 06-09-2002 06-09-2002 26-11-2003
WO 02055082	A	18-07-2002	CA 2433997 A1 EP 1349552 A1 WO 02055082 A1 US 2004116447 A1	18-07-2002 08-10-2003 18-07-2002 17-06-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/004412

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D487/04 A61K31/519 A61P25/00 //(C07D487/04,239:00,231:00)		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen -		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, PAJ		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,Y	WO 2004/018474 A (BAYER HEALTHCARE AG ; BOESS FRANK-GERHARD (DE); TERSTEEGEN ADRIAN (DE)) 4. März 2004 (2004-03-04) Ansprüche 1,6,8	1-12
P,Y	WO 2004/026876 A (BAYER HEALTHCARE AG ; BOESS FRANK-GERHARD (DE); TERSTEEGEN ADRIAN (DE)) 1. April 2004 (2004-04-01) Ansprüche 1,7,9	1-12
P,Y	WO 2004/026286 A (BAYER HEALTHCARE AG ; BOESS FRANK-GERHARD (DE); ERB CHRISTINA (DE); HE) 1. April 2004 (2004-04-01) Anspruch 1	1-12
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 2. Juli 2004		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 14/07/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Wörth, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/004412

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 03/037899 A (HUGHES BERNADETTE ; PALMER MICHAEL JOHN (GB); KEMP MARK IAN (GB); PFIZ) 8. Mai 2003 (2003-05-08) Seite 56, Zeile 10 - Seite 56, Zeile 20; Anspruch 1; Tabelle 4	1-12
A	WO 02/068423 A (BOESS FRANK-GERHARD ; NIEWOEHNER ULRICH (DE); VAN DER STAAY FRANZ-JOSE) 6. September 2002 (2002-09-06) Ansprüche 1,10,12	1-12
A	WO 02/055082 A (LERPINIERE JOANNE ; GAUR SUNEEL (GB); GILLESPIE ROGER JOHN (GB); VERNA) 18. Juli 2002 (2002-07-18) Ansprüche 1,52	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/004412

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004018474 A	04-03-2004	DE 10238723 A1 WO 2004018474 A1	11-03-2004 04-03-2004
WO 2004026876 A	01-04-2004	DE 10238724 A1 WO 2004026876 A1	04-03-2004 01-04-2004
WO 2004026286 A	01-04-2004	DE 10238722 A1 WO 2004026286 A2	11-03-2004 01-04-2004
WO 03037899 A	08-05-2003	WO 03037899 A1 US 2003195205 A1	08-05-2003 16-10-2003
WO 02068423 A	06-09-2002	DE 10108752 A1 CA 2438890 A1 WO 02068423 A1 EP 1363912 A1	05-09-2002 06-09-2002 06-09-2002 26-11-2003
WO 02055082 A	18-07-2002	CA 2433997 A1 EP 1349552 A1 WO 02055082 A1 US 2004116447 A1	18-07-2002 08-10-2003 18-07-2002 17-06-2004